

SPIS TREŚCI

- Wstęp** Od opiekuńczych szczurów do nowotworów.
Jak to, czego doświadczamy, rzeźbi nasze DNA 9
- Rozdział 1** Jak regulowane są geny 15
- Rozdział 2** Obalanie biologicznych dogmatów 37
- Rozdział 3** Jesteś tym, co jesz 53
- Rozdział 4** Jesteś nie tylko tym, co jesz 65
- Rozdział 5** Geny w obliczu natury.
Jak kształtuje nas środowisko 97
- Rozdział 6** Zaprogramowani na zdrowie lub chorobę.
Wczesne początki 123
- Rozdział 7** Cukier, słodkości i różne śliczności –
czyli jak stworzyć superdzieciaka 145
- Rozdział 8** Bądźmy geniuszami – zaprogramujmy
nasze geny na zdrowie 159
- Rozdział 9** Wampiry, meduzy i inne przepisy
na nieśmiertelność. W poszukiwaniu fontanny
młodości 203

Rozdział 10 Jesteś kowalem własnego losu czy niewolnikiem genetycznego i epigenetycznego dziedzictwa? **233**

Posłowie Jak nieznamość epigenetyki spowodowała wielkie straty w ZSRR **255**

Słowniczek **263**

Bibliografia **269**

Czego potrzeba, aby z banana zrobić człowieka?

Genom to kompletna informacja genetyczna żywego organizmu, w przypadku człowieka zakodowana w sekwencji, czyli kolejności literek DNA.

DNA to bardzo ciekawa molekula. To polimerowy sznur. Monomery, które go tworzą, to nukleotydy symbolizowane przez literki A, G, T i C, którymi oznacza się tworzące je zasady azotowe: adeninę, guaninę, tyminę i cytozynę.



Helisa DNA zbudowana z czterech zasad azotowych: A – adeniny, G – guaniny, T – tyminy, C – cytozyny.

Jedynie około 2% tej długiej nitki koduje białka, czyli zawiera geny. Cała reszta była przez wiele lat nazywana „śmieciowym DNA”. Uważano, że nie ma do spełnienia żadnej funkcji, że to jedynie pozostałości naszej ewolucyjnej historii, których nie chciało się nam posprzątać. Trudno o bardziej błędne założenie. Te przeogromne regiony DNA

niekodujące białek są kopiowane wraz z każdym podziałem komórkowym. Zużywamy na to dużo energii i surowców, w tym wartościowego azotu i fosforu, które są tak cenne, bo pochodzą z białek. Gdyby „śmieciowe DNA” nie było nam do niczego potrzebne, kopiowanie go za każdym razem byłoby marnotrawstwem. A przyroda nie lubi marnotrawstwa.

Porównanie genomu ludzkiego z genomem szympansa wykazało, że są one niesamowicie do siebie podobne. Gdy porównać je literka po literce, zaznaczając tylko pojedyncze „literówki” (w genetyce nazywa się je SNP: *single nucleotide polymorphism*, polimorfizm pojedynczego nukleotydu, kiedy na przykład zamiast sekwencji AGATA pojawia się AGACA), to genomy ludzki i małpi są prawie w 99% takie same (bardziej dokładnie – tylko 1,23% ludzkiego genomu zawiera takie „literówki”). Gdy dodamy do tego także insercje i delecje, czyli sytuację, gdy z genomu zostały usunięte albo do niego dodane literki lub wyrazy (z AGATA usuwamy *aga*, zostaje TA – to delecja, gdy do AGATA dodajemy *ta* i otrzymujemy AGATATA – to insercja), wciąż nasze genomy będą w 96% takie same. Może się to wydawać szokujące, ale jeśli bliżej się nad tym zastanowić, genom to kompletna informacja, która umożliwia stworzenie danego organizmu. Ludzie i szympansy są do siebie bardzo podobni: jesteśmy zwierzętami żyjącymi na planecie Ziemia, oddychającymi tlenem, spożywającymi podobny pokarm. Nawet wyglądamy podobnie.

Gdy porównamy genomy człowieka oraz czegoś zupełnie od nas odmiennego, na przykład banana, to... także otrzymamy całkiem spore liczby. Około 60% genów człowieka ma rozpoznawalny odpowiednik w genomie banana. Kodowane przez nie białka są w 40% identyczne (jeśli porównamy sekwencję aminokwasów ludzkiego białka z jego

odpowiednikiem w bananie). Porównanie genomów różnych organizmów – drożdży, ryżu czy żab – pozwala dostrzec, że genomy żywych istot na naszej planecie wykazują spore podobieństwa. Wszystkie one wyewoluowały od wspólnego przodka, jednokomórkowego organizmu, który żył 3 lub 4 miliardy lat temu, i dzielą wiele fundamentalnych narzędzi niezbędnych do działania podstawowych funkcji komórkowych, takich jak replikacja DNA, kontrolowanie cyklu komórkowego i podział komórek.

Spśród 35 milionów „literówek” i 5 milionów miejsc insercji lub delecji, które różnią genomy człowieka i szympansa, jedynie 3 miliony znajdują się w rejonach kodujących geny. To naprawdę niewiele. W typowym ludzkim białku nastąpiła średnio tylko jedna zmiana, odkąd szympanasy i ludzie oddzielili się od wspólnego przodka około 6 milionów lat temu. Czy to gdzieś w tych stosunkowo nielicznych różnicach leży biologiczna podstawa wyjątkowych cech gatunku ludzkiego, w tym chorób specyficznych dla człowieka, takich jak ludzka wersja choroby Alzheimera albo niektóre nowotwory?

Gdy badacze skupili się dokładnie na tych miejscach, które odróżniają człowieka od szympansa, odkryli, że większość zmian leży w genomie, który nie koduje genów – w tym „śmieciowym” DNA. 96% regionów o największej gęstości zmian (nazywanych HAR, *human accelerated regions*) leży w regionach niekodujących genów, za to odpowiedzialnych za interakcję białek z DNA, regulację transkrypcji i rozwój neuronów. Te fragmenty, które nie kodują genów, kodują sposób, w jaki nasze geny są regulowane, kiedy i w jaki sposób są włączane i wyłączane. I to właśnie nie same geny, a to, w jaki sposób są wykorzystywane, najbardziej odróżnia ludzi od małp i od innych gatunków oraz poszczególne gatunki, ale także osobniki

w obrębie jednego gatunku, czyli na przykład konkretne osoby od siebie nawzajem. Nie to, jakie geny posiadamy, a to, w jaki sposób je wykorzystujemy, jak nasze komórki je regulują, stanowi największą różnicę pomiędzy różnymi ludźmi.

Czym jest informacja EPIgenetyczna?

Uwaga! Ten fragment będzie dosyć skomplikowany, ale bez niego trudno byłoby zrozumieć proces regulacji genów, epigenetyka zaś mogłaby wydawać się czarną magią, a nie nauką o mechanizmach logicznie zaprojektowanych przez lata ewolucji. Jeżeli nie możesz się doczekać tego, aby przeczytać o takich cudach, jak dziedziczenie traumy czy dieta wydłużająca życie – możesz go ominąć, ale wróć do niego, proszę, pod koniec lektury.

Tylko 2% naszego genomu koduje geny, czyli cegielki informacji, na podstawie których budowany jest organizm. Człowiek ma około 20 tysięcy genów – cegiełek kodujących części składowe. Większość zwierząt ma podobną liczbę genów, co oznacza, że w genowym jajku niespodzianie, niezależnie od budowanego gatunku, znajdziemy w (dużym) przybliżeniu około 20 tysięcy części, z których można zbudować figurkę ziemskiego zwierzęcia. Pozostałe 98% genomu służy temu, żeby cegielki mogły być wykorzystane w odpowiednim miejscu i odpowiednim czasie. Służy do regulacji genów.

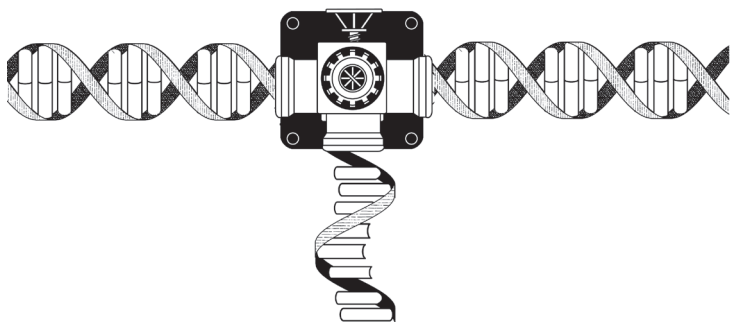
DNA zawiera informacje o wszystkich cegielkach, a każda komórka ludzkiego ciała ma dokładnie takie samo DNA. Na kolejnych etapach życia mamy dokładnie takie samo DNA. Jednak ciało wygląda i funkcjonuje zupełnie

inaczej, gdy jesteśmy rozwijającym się płodem, a inaczej, gdy jesteśmy dorośli. Komórki oka wyglądają i funkcjonują inaczej niż komórki mięśniowe czy komórki wątroby, mimo że wszystkie mają dokładnie to samo DNA. Dzieje się tak dzięki temu, że w każdym typie komórki aktywne są inne geny. Epigenetyka to dziedzina nauki, która zajmuje się badaniem zmian aktywności genów, które nie wynikają z samej sekwencji DNA. Badaniem filtru, który jest nakładany na sekwencję DNA, aby wyciągnąć z niej funkcjonalną informację. Jeśli porównać DNA do systemu operacyjnego w twoim telefonie, epigenetyka byłaby aplikacjami, które umożliwiają mu funkcjonowanie. DNA jest jak słownik zawierający wszystkie wyrazy danego języka, a epigenetyka analizuje reguły gramatyczne, które wyznaczają, gdzie jest początek i koniec zdania, jakie słowa po sobie następują. Dzięki niej każda komórka naszego ciała może opowiadać własną historię.

Skoro informacja o tym, jak regulować geny, jest tak ważna, że to właśnie ona na poziomie genetycznym odróżnia między sobą gatunki i osobniki wewnątrz gatunku, to jak ta regulacja genów właściwie zachodzi?

DNA to nośnik informacji genetycznej i leży sobie bezpiecznie w jądrze komórkowym. Białka produkowane są w cytoplazmie. Żeby nie transportować tam DNA i nie narażać go na uszkodzenia, te części DNA (konkretne geny), które chcemy wykorzystać do stworzenia białka, przepisywane są na RNA – jednoniciowy kwas rybonukleinowy, który jest zbudowany z podobnych cegiełek, co DNA, ale żeby ich nie pomylić, zamiast tyminy (T) w RNA używany jest uracyl (U). RNA służy jako instrukcja, jakie części DNA komórka chce wykorzystać, i wysyłane jest do cytoplazmy. Geny są aktywne wtedy, gdy w danym miejscu i czasie nasze ciało wykorzystuje je do

stworzenia RNA (a potem białka). To proces transkrypcji. Żeby zaszła transkrypcja, cały wielki kompleks białkowy, zwany maszyną transkrypcyjną, musi mieć możliwość przyczepienia się do DNA.



DNA z maszyną transkrypcyjną, czyli kompleksem białek i enzymów, które umożliwiają proces transkrypcji – przepisywania informacji genetycznej z DNA na RNA. Gdy DNA jest przepisywane na RNA, znaczy to, że gen jest „włączony”, aktywny.

Całe DNA z jednej komórki to cieniutka niteczka, która po rozwinięciu osiągnęłaby długość około 1,8 metra. Ta długaśna nić musi się jakoś zmieścić w jądrze komórkowym, które ma średnicę równą $\frac{1}{10}$ średnicy ludzkiego włosa – kilkadziesiąt tysięcy razy mniejszą niż długość DNA! To tak, jakby próbować upchnąć sznurek o długości 40 kilometrów w piłeczce tenisowej. Aby to osiągnąć, DNA nawinięte jest na białka, histony, które tworzą strukturę przypominającą koraliki. Każdy osobny koralik jest spięty specjalnym typem histonu, histonem H1. To, w jaki sposób DNA zostanie zwinięte, będzie decydować o tym, które jego fragmenty – geny, będą łatwo dostępne, a które nie.

Zdrowie zaczyna się od komórki rozrodczej

Jako dziecko uwielbiałam bajkę *Atomówki*. „Cukier, słodkości i różne śliczności – oto składniki, które zostały wybrane do stworzenia idealnych dziewczynek”. Mamy rok 2025 i wiemy, że przepisu na idealne dzieci nie ma (bo każdy z nas jest wartościowy, a każda cecha może być korzystna w konkretnym środowisku). Jednak jeżeli chcemy zwiększyć szanse na to, że nasze dzieci będą silne, zdrowe i odporne, powinniśmy zadbać o to, byśmy sami byli silni, zdrowi i odporni.

Aby zdrowie rodziców mogło wpływać na zdrowie ich dzieci, jakaś informacja o zdrowiu musiałaby być przekazywana przez komórki rozrodcze. Mogłaby to być informacja epigenetyczna, jednak jest to często kwestionowane, bo informacja epigenetyczna w gametach ulega resetowi. Tuż po zapłodnieniu bardzo szybko spada poziom metylacji DNA zarówno w plemniku, jak i w komórce jajowej. W plemniku przed zapłodnieniem poziom metylacji wynosi 80% i spada do około 40%, w komórce jajowej na początku wynosi około 30%, potem obniża się o kilka procent, aby osiągnąć około 20% na etapie blastocysty. Metylacja DNA jest obniżana dzięki aktywności demetylaz (enzymów aktywnie usuwających grupy metylowe), ale

komórki zarodka też aktywnie się dzielą – metylacja ulega zatem dodatkowo rozcieńczeniu, bo każda potomna komórka dostaje połowę metylacji, którą miała komórka przed podziałem.

Gdy zarodek jest gotowy do zagnieżdżenia się w ścianie macicy, poziom metylacji z powrotem staje się wysoki – wytworzone zostały wzory epigenetyczne niezbędne do poprawnego rozwoju zarodka. Następna fala resetu następuje, gdy zarodek zaczyna tworzyć komórki rozrodcze. Metylacja DNA w komórkach, z których mają powstać żeńskie i męskie komórki rozrodcze, spada do kilku procent. Tutaj ich epigenetyczne szlaki się rozdzielają. Na tym etapie zachodzi dojrzewanie żeńskich komórek rozrodczych. Metylacja DNA pozostaje na niskim poziomie – w chwili porodu wynosi około 10%. W męskich komórkach rozrodczych wygląda to inaczej – intensywnie wzrasta metylacja DNA, której poziom w momencie porodu wynosi około 60%. Plemniki dojrzewają dopiero w czasie dojrzewania płciowego i wtedy też zyskują zupełnie nowy wzór metylacji.

Reset informacji epigenetycznej zachodzi dwukrotnie, jednak nigdy nie jest całkowity. Od ponad dziesięciu lat wiadomo, że są takie miejsca w genomie, które uciekają przed demetylacją i pozostają nietknięte. Te miejsca mogą zawierać informację przekazywaną przez pokolenia. Jeszcze wcześniejsza jest wiedza o tym, że istnieje spora liczba dobrze znanych genów, które uciekają resetowi. Są geny podlegające genetycznemu imprintingowi polegającemu na tym, że w przypadku niektórych genów (stanowią one około 1% wszystkich genów) selektywnie zostaje wyłączona konkretna kopia genu – ta pochodząca od matki albo ta od ojca. Pozostaje wyciszona przez całe nasze życie, a wszelkie błędy w imprintingu związane są z poważnymi

problemami. Na przykład jeżeli fragment chromosomu 15 [15(q11q13)] zostanie niepoprawnie wyciszony w plemniku, gamecie pochodzącej od ojca, i pozostanie aktywny po zapłodnieniu, spowoduje on zespół Pradera-Williego. Jeżeli ten sam fragment zostanie niepoprawnie wyciszony w komórce jajowej, gamecie pochodzącej od matki, i pozostanie aktywny po zapłodnieniu, spowoduje zespół Angelmana. Imprinting nie zmienia samego genu, wpływa tylko na to, czy jest aktywny, czy nie.

Geny, które podlegają imprintingowi, są bardzo ważne dla rozwoju organizmu i są stale ewolucyjnie – wyglądają bardzo podobnie u wszystkich ssakówłożyskowych. Regulują aktywność innych genów. Na przykład gen *PE3*, który pozostaje aktywny, gdy pochodzi od ojca (*PE3 – paternally expressed 3*), reguluje dwadzieścia dwa inne geny związane z rozwojem neuronów i dwadzieścia jeden czynników transkrypcyjnych, czyli geny kodujące białka odpowiedzialne za włączanie i wyłączanie innych genów. Gen *IGF2*, kluczowy na przykład dla efektów wywołanych przez wojenną „zimowy głód” w Holandii, to właśnie jeden z głównych genów podlegających imprintingowi. Informacja epigenetyczna w gametach ulega resetowi, ale niepełnemu. Część informacji może być przekazywana dalej.

Organizm matki tworzy środowisko wewnątrzmaciczne, które jest pierwszym środowiskiem oddziałującym na rozwijający się organizm. Badania na szczurach dotyczyły także matczynej opieki. Możesz więc odnieść wrażenie, że to głównie matki ponoszą odpowiedzialność za zdrowie potomstwa. Pamiętaj jednak, że u ludzi dziećmi zajmują się oboje rodzice. Jesteśmy stworzeni do wspólnego opiekowania się potomstwem. Poród jest krótszy, a poziom stresu u kobiet niższy, gdy przy porodzie obecny jest partner. Ojcostwo zmienia też męski mózg – spada

poziom testosteronu i kortyzolu, a wzrasta poziom oksytocyny, estrogenu i prolaktyny. Zmienia się anatomia mózgu, neurogeneza (powstawanie nowych neuronów) wzrasta tym bardziej, im więcej czasu ojciec spędza z dzieckiem – co pozwala na budowanie przywiązania, empatii i troski. Dzieci, których ojciec jest aktywnie zaangażowany w wychowanie, mają mniej problemów emocjonalnych i wyższą samoocenę. Wpływ ojca wcale nie jest mniej ważny niż wpływ matki.

Ogromne znaczenie ojców podkreśla także epigenetyka. Życie plemników jakieś dwa i pół miesiąca przed zapłodnieniem jest pełne przygód. U dojrzałych płciowo chłopców i mężczyzn spermatogeneza trwa nieustannie i zachodzi w mniej więcej 74-dniowych cyklach (trwają od 72 do 76 dni). Gdy plemniki opuszczają jądra, wyglądają już tak, jak powinny, ale są nieruchome i pozbawione potencjału zapłodnienia. W ciągu kolejnego etapu, trwającego od jednego do dwóch tygodni, przechodzą w najądrzach przez labirynt kanalików o łącznej długości 6–7 metrów. W tym czasie są bombardowane przez wypełnione białkami i RNA egzosomy (pęcherzyki), które robią im ostatnią odprawę z informacją na temat tego, jak wygląda ciało, ich świat – oraz jak powinny się zachowywać, aby odnieść sukces i zapłodnić komórkę jajową. Przez długi czas uważano, że okres dzieciństwa nie ma żadnego znaczenia dla tych komórek, głównie bazując na tym, że nie wydawało się, by zachodziły wtedy jakieś szczególnie ważne zmiany w jądrach. Bardziej czułe metody badań pokazały jednak, że jądra dojrzewają już w czasie dzieciństwa – zmienia się długość kanalików nasiennych, liczba spermatogonii i komórek Sertoliego. Zmiany zachodzą falami.

Egzystencja plemnika składa się z wielu etapów w różnych okresach ludzkiego życia – są to rozwój płodowy,

dzieciństwo, dojrzewanie płciowe oraz okres tuż przed zapłodnieniem. Towarzyszą im zmiany na poziomie epigenetycznym. Każdy moment, gdy zmieniają się wzory epigenetyczne, to okienko możliwości zapisania określonej informacji, która zostanie przekazana kolejnemu pokoleniu.

Niezdrowe życie odbija się na jakości plemników. Pierwszych informacji na ten temat dostarczyły badania nad wpływem palenia tytoniu. W 2014 roku ukazała się publikacja, w której przedstawiono dane na temat palenia od prawie 10 tysięcy ojców, skorelowane z tym, jak rozwijały się ich dzieci pomiędzy siódmym a siedemnastym rokiem życia. Synowie ojców, którzy palili papierosy, mieli wyższe BMI, większy obwód talii i więcej tkanki tłuszczowej. Palenie ojców sprzyjało akumulacji tłuszczu u synów. Synowie ojców, którzy zaczęli regularnie palić jeszcze przed okresem dojrzewania, poniżej jedenastego roku życia, mieli najwyższe BMI we wszystkich grupach wiekowych – jeśli ojciec zaczął palić przed dojrzewaniem, wpływ nałogu na jego synów był dużo silniejszy. Córki z kolei nie wykazywały istotnych statystycznie zmian. Inne badanie pokazało, że u dzieci ojców, którzy zaczęli palić przed rozpoczęciem dojrzewania, gorzej działał układ oddechowy, pojemność płuc była mniejsza, częściej mierzyli się z alergiami oddechowymi czy astmą. Myszy, które zostały wystawione na dym papierosowy przed dojrzewaniem, mają problemy ze spermatogenezą, ich plemniki nie zachowują się, jak trzeba, rzadziej zapładniają komórkę jajową. Metylacja DNA w plemnikach jest zmieniona, a niektóre z różnic w metylacji obserwuje się też u potomstwa tych myszy. To były pierwsze wskazówki, że wpływ dymu papierosowego może być przekazywany w plemnikach kolejnym pokoleniom.

Gdy porównano wzory metylacji DNA u dzieci palących i niepalących ojców, znaleziono różnice w genach zaangażowanych w działanie układu immunologicznego i syntezę kwasów tłuszczowych, czyli w genach związanych z tymi procesami, które zaburzają ojcowskie palenie. Gdy podobną analizę przeprowadzono, rozdzielając dzieci ojców, którzy zaczęli palić dopiero przed spłodzeniem potomków, i tych, którzy zaczęli palić przed dojrzewaniem, u dzieci tych drugich znaleziono dużo więcej różnic w poziomie metylacji DNA. To potwierdza, że ten sam czynnik może powodować różne efekty w zależności od tego, kiedy działał. A także że wczesne rozpoczęcie palenia ma poważniejszy wpływ, prawdopodobnie przez to, że w pewnym stopniu zaburza bardzo ważny etap, jakim jest dojrzewanie męskich komórek rozrodczych.

Mama i tata tak samo ważni

Obecnie dostępnych jest już sporo danych świadczących o tym, że zarówno matka, jak i ojciec mają ważny wpływ na to, jak będzie zachowywał się organizm ich dziecka – jaki program epigenetyczny zostanie w nie „wgrany”. Wyniki licznych badań pokazują oddziaływanie na metabolizm dziecka – predyspozycje do otyłości czy cukrzycy. Kwestią epigenetycznego programowania ścieżek, które mogą prowadzić do otyłości, zajmuje się europejskie konsorcjum Pas Gras*, które składa się z lekarzy i naukowców (w tym również mnie) z szesnastu europejskich ośrodków od lat badających problemem otyłości.

* Strona internetowa konsorcjum Pas Gras, gdzie możesz znaleźć więcej informacji: www.pasgras.eu.

Przed rokiem 1980 procent ludzi otyłych raczej się nie zmieniał, natomiast pod koniec XX wieku zaczęło znacznie przybywać osób z nadwagą i otyłością. Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development) stwierdziła ostatnio, że w krajach członkowskich osoby z nadwagą lub otyłością stanowią większość społeczeństwa. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że osoby otyłe znajdują się wśród osób gorzej wyedukowanych i o niższym statusie socjo-ekonomicznym. Ponadto poziom otyłości rośnie szybciej w krajach biedniejszych. Jednak w żadnym z krajów, biednych czy bogatych, nie zaobserwowano, by trend wzrostu otyłości się odwrócił, mimo starań i polityki, które miały taką zmianę ułatwić. Otyłość bywa często błędnie sprowadzana do braku silnej woli, słabości i lenistwa. „Przecież wystarczą tylko dieta i ćwiczenia”. To jednak nie takie proste. Jeżeli uważasz inaczej, to czy naprawdę sądzisz, że po 1980 roku nagle globalnie wszyscy ludzie na świecie stracili silną wolę, osłabli i stali się leniwi?

Za podatność na przybieranie na wadze i akumulowanie tkanki tłuszczowej odpowiadają niektóre geny, ale częstość występowania tych genów wcale się nie zmieniła w ostatnich dekadach. Naukowcy zaczynają podejrzewać, że istnieją mechanizmy, które powodują, że sama otyłość pociąga za sobą dalszy wzrost otyłości. Na przykład że pewne zachowania rodziców, jak palenie papierosów przez ojca lub matkę (tak, matczyne palenie też powoduje zmiany w DNA dzieci), lub pewne cechy środowiska, jak choćby dorastanie wśród dymu papierosowego (bierne palenie), programują ciało dziecka, aby chętniej i prędszej przybierało na wadze.

Dieta rodziców ma ogromne znaczenie dla zdrowia dzieci. W poprzednich rozdziałach pisałam o wpływie

okresów ogromnego głodu. Jednak znacznie bardziej delikatne formy niedożywienia, kiedy matka lub ojciec nie spożywa wystarczająco dużo kalorii lub związków odżywczych, działają podobnie. Badania na zwierzętach laboratoryjnych pokazują, że dzieci matek, którym ilość kalorii w diecie zmniejszono o 30% podczas ciąży i karmienia, mają zaburzoną reakcję na insulinę, co predysponuje je do cukrzycy typu 2, szybszego starzenia się i problemów z układem krwionośnym. Dużą część informacji na temat tego, jaką ilością jedzenia dysponujemy, nasz organizm odczytuje z poziomu spożytego białka. Niskobiałkowa dieta odbija się negatywnie na jakości plemników. Niedobory białka u myszy doprowadzały do produkcji plemników gorszej jakości, którym brakowało czynników transkrypcyjnych i białek regulujących chromatynę. Niski był też poziom metylacji histonu 3, ale nie metylacji DNA. Potomstwo, które powstało z takich plemników, miało zaburzony metabolizm tłuszczów i cholesterolu, co predysponowało je do nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej, a wraz z tym do otyłości i problemów z układem krwionośnym.

Za mało jedzenia spożywanego przez ojców przed spłodzeniem potomstwa, a przez matki przed zapłodnieniem, podczas ciąży i karmienia, oznacza większe ryzyko problemów zdrowotnych u dzieci. Ale za dużo jedzenia, wysokotłuszczowa dieta, otyłość lub choroby także wpływają negatywnie na dzieci. W mózgu (podwzgórz) szczurów, które celowo doprowadzono do stanu otyłości, wprowadzając wysokotłuszczową dietę, widzimy zmienioną metylację DNA genu kodującego białko POMC (*peptides derived from proopiomelanocortin*), które jest zaangażowane w wiele procesów i pełni między innymi ważną rolę w kontrolowaniu wagi. Dzieci samców szczurów, u których otyłość wywołano wysokotłuszczową dietą, mają takie same

zmiany w metylacji DNA tego genu. Zmiany metylacji genu *POMC* widać w plemnikach ich ojców, co wskazuje, że predyspozycje do otyłości mogą być przekazywane przez komórki rozrodcze. U myszy osobniki męskie ze stanem przedcukrzycowym miały inne wzory metylacji DNA – powodowało to zwiększoną podatność na cukrzycę u potomstwa. Dieta wysokocukrowa u muszki owocówki powodowała zaburzenia metylacji histonów w genach kodujących białka, kluczowe dla metabolizmu w plemnikach, oraz otyłość musznych dzieci (tak, takie rzeczy są badane). Miały one zmienioną wrażliwość na cukier, co dodatkowo wyzwalало ciągoty do słodszeo jedzenia.

Matki z cukrzycą w czasie ciąży rodzą dzieci z wyższym ryzykiem chorób układu krwionośnego, warunkowanym przez mechanizmy epigenetyczne. Badania obserwacyjne dostarczają mocnych dowodów na istnienie związku między otyłością matki a zwiększonym ryzykiem wystąpienia otyłości, choroby wieńcowej, udaru, cukrzycy typu 2 i astmy u jej dzieci.

Bardzo ciekawych informacji dostarczają dane z Wielkiej Brytanii. Do 1953 roku cukier był tam racjonowany. To ograniczało jego spożycie do poziomu zgodnego z obowiązującymi wytycznymi dietetycznymi. Bezpośrednio po zniesieniu restrykcji we wrześniu 1953 roku spożycie cukru prawie się podwoiło. Analizując dane zdrowotne dzieci urodzonych bezpośrednio przed zmianą polityki oraz zaraz po niej, można zauważyć, że racjonowanie cukru w czasie ciąży i podczas karmienia (tysiąc dni po poczęciu) zmniejszyło ryzyko cukrzycy typu 2 o 35% i opóźniło wystąpienie choroby o mniej więcej cztery lata. Obniżyło też ryzyko nadciśnienia o 20% i opóźniło wystąpienie tych problemów o dwa lata. Samo racjonowanie cukru podczas ciąży odpowiadało za około jedną trzecią tych redukcji.

Okres tuż przed stworzeniem nowego organizmu, czyli dla ojców przed poczęciem, a dla matek przed zapłodnieniem komórki jajowej, a następnie ciąża i karmienie, są kluczowe i nawet jeżeli dotychczasowe życie rodziców nie było zbyt zdrowe, szanse na zdrowie ich dzieci nie są przekreślone. Na przykład u szczurów, u których wywołano otyłość wysokotłuszczową dietą, ograniczenie kalorii przed poczęciem o 40% pomogło ograniczyć problemy z metabolizmem glukozy, insuliny i tłuszczów u potomstwa. Poprawiło także działanie ścieżek odpowiedzialnych za stan zapalny (uwaga: zbyt duże ograniczenie kalorii wcale nie było dobre). U ludzi natomiast utrata wagi poprawiła u otyłych mężczyzn wzory metylacji DNA w ich plemnikach, zwłaszcza w tych genach, które odpowiadają w mózgu za kontrolę apetytu, nawet jeżeli stracili na wadze nie dzięki zdrowej diecie i ćwiczeniom, a dzięki operacji bariatrycznej. Suplementacja donorami grup metylowych (metionina, cholina, betaina, kwas foliowy, witamina B12) niezbędnych dla prawidłowej metylacji DNA i histonów (będzie o tym mowa w następnym rozdziale) u mysich ojców odżywianych dietą niskobiałkową wyeliminowała część problemów zdrowotnych u ich dzieci.

U szczurów z problemami z układem krwionośnym aktywność fizyczna matek pomogła obniżyć ciśnienie u ich dzieci dzięki epigenetycznemu wyciszeniu receptora angiotensyny (która obkurcza naczynia krwionośne i powoduje podwyższenie ciśnienia). Z kolei ćwiczenia fizyczne mysich ojców pomogły ochronić ich dzieci przed otyłością celowo wywoływaną wysokotłuszczową dietą – trudniej im było przytyć. Nie ma do tej pory badania, które pokazywałoby wpływ łagodzenia objawów problemów psychicznych, na przykład traumy rodziców, na zdrowie psychiczne dzieci. Jest za to badanie z Pakistanu, w którym terapia

kognitywno-behawioralna kobiet w ciąży, stosowana w celu obniżenia objawów zaburzeń lękowych, zmniejszała ryzyko urodzeń dzieci z niską masą urodzeniową, co potencjalnie chroni przed wszystkimi problemami metabolicznymi, które są z tym związane. Podobnie interwencja suplementacji diety myo-inozytalem, probiotykami i mikroelementami u ciężarnych z Nowej Zelandii, Singapuru i Wielkiej Brytanii uchroniła ich dzieci przed zbyt szybkim przyrostem BMI w ciągu pierwszych dwóch lat (i potencjalnie przed opisanymi w poprzednim rozdziale konsekwencjami zdrowotnymi).

To tylko kilka przykładów pokazujących, że zdrowie dziecka kształtuje się na długo przed jego narodzinami. Warunkujących je czynników jest dużo więcej. Na przykład środowisko naturalne. Są badania, które dowodzą, że w spermie ojca może zostać zapisana informacja o jakości powietrza. Zanieczyszczone powietrze poprzez zmiany epigenetyczne w spermie (także w tych superważnych genach ulegających imprintingowi) negatywnie wpływa na aktywność genów, a wraz z tym zdrowie kolejnych pokoleń. Istnieje lista wytycznych, jak przyszłe matki powinny traktować swoje ciało przed zapłodnieniem i w czasie ciąży. Niestety, przyszłym ojcom zazwyczaj nie doradza się podobnego rygoru, a warto, aby chociaż przez cztery–pięć miesięcy przed zapłodnieniem (by upewnić się, że minął cały okres spermatogenezy) szczególnie mocno dbali o zdrową dietę, aktywność fizyczną, zdrowie psychiczne i unikali potencjalnie niebezpiecznych substancji (na przykład używek).

W świetle epigenetyki rodzicielstwo nabiera nowego wymiaru. Dziedzictwo zdrowotne to coś więcej niż geny – to także to, jak rodzice traktują swoje ciało. Zdrowi i sprawni rodzice ułatwią zdrowie i sprawność dzieciom.

Im wcześniej zaczną, tym lepiej, a my jako społeczeństwo powinniśmy ich w tym wspierać i im to umożliwiać. Społeczeństwo, które dba o przyszłych rodziców, buduje zdrową przyszłość dla wszystkich. W jaki sposób możemy wykorzystać tę wiedzę, by maksymalnie wspierać zdrowie zarówno własne, jak i kolejnych pokoleń? O tym w następnym rozdziale.